



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>A61K 9/107</b>	<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 95/08983</b> (43) Date de publication internationale: 6 avril 1995 (06.04.95)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR94/01137</p> <p>(22) Date de dépôt international: 29 septembre 1994 (29.09.94)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 93/11876 30 septembre 1993 (30.09.93) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): GATTE-FOSSE S.A. [FR/FR]; 36, chemin de Genas, F-69800 Saint-Priest (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): FARAH, Nabil [FR/FR]; 128, avenue Berthelot, F-69007 Lyon (FR). DENIS, Joël [FR/FR]; 436, route de la Ruméryère, F-69390 Charly (FR).</p> <p>(74) Mandataires: VUILLERMOZ, Bruno etc.; Cabinet Laurent &amp; Charras, 20, rue Louis-Chirpaz, Boîte postale 32, F-69131 Ecully Cédex (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p><b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>	

(54) Title: ORAL DELIVERY COMPOSITION FORMING A MICROEMULSION

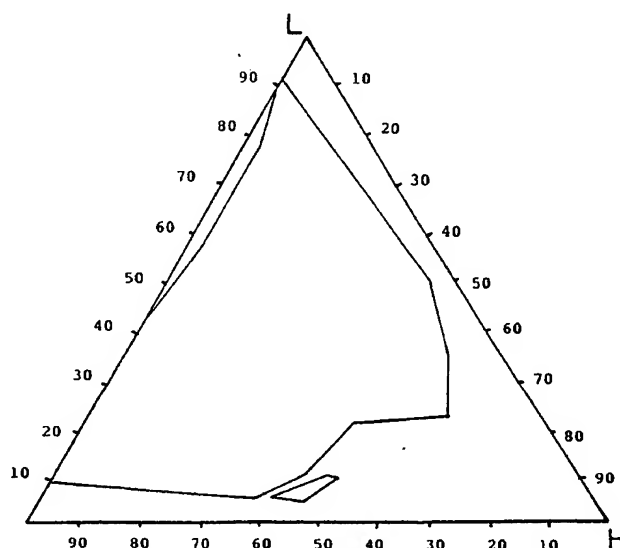
(54) Titre: COMPOSITION ADMINISTRABLE PAR VOIE ORALE APTE A FORMER UNE MICROEMULSION

## (57) Abstract

Pharmaceutical or cosmetic composition forming a microemulsion comprising at least one active ingredient; a lipophilic phase consisting of a mixture of glycerides and fatty acid esters; a surfactant (SA); a cosurfactant (CoSA); a hydrophilic phase. The composition is characterized in that the lipophilic phase consists of a mixture of C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> polyglycolized glycerides, having a hydrophilic-lipophilic balance (HLB) of less than 16, the lipophilic phase being from 30 to 75 % of the total weight of the composition. The invention is characterized in that the surfactant (S) is selected from the group comprising saturated C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> polyglycolized glycerides and the polyglycerol oleic esters, the surfactant having an HLB of less than 16. The invention is also characterized in that the cosurfactant (CoS) is selected from the group comprising propylene glycol lauric esters, polyglycerol oleic esters and diglycol ethyl; in that the S/CoS ratio is from 0.5 to 6; and in that the hydrophilic phase of the final micro-emulsion is achieved after ingestion by the physiological liquid of the digestive medium.

## (57) Abrégé

Composition à usage pharmaceutique ou cosmétique, apte à former une micro-émulsion, comprenant au moins: un actif; une phase lipophile constituée par un mélange de glycérides et d'esters d'acides gras; un agent tensioactif (TA); un agent cotensioactif (CoTA); une phase hydrophile, caractérisée: en ce que la phase lipophile est constituée par un mélange de glycérides polyglycolysés en C<sub>8</sub> à C<sub>18</sub>, présentant une balance hydrophile-lipophile (HLB) inférieure à 16, cette phase lipophile représentant de 30 à 75 % du poids total de la composition; en ce que l'agent tensioactif (TA) est choisi dans le groupe comprenant les glycérides polyglycolysés saturés en C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> et les esters oléiques du polyglycérol, cet agent tensioactif présentant une HLB inférieure à 16; en ce que l'agent cotensioactif (CoTA) est choisi dans le groupe comprenant les esters lauriques du propylène glycol, les esters oléiques du polyglycérol et l'éthyl diglycol; en ce que le rapport TA/CoTA est compris entre 0,5 et 6; et en ce que la phase hydrophile de la micro-émulsion finale est apportée après ingestion par le liquide physiologique du milieu digestif.



TA/CoTA = 1

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

**COMPOSITION ADMINISTRABLE PAR VOIE ORALE APTE A FORMER  
UNE MICROEMULSION.**

**Domaine technique**

5 L'invention concerne une composition administrable notamment par voie orale, à usage pharmaceutique ou cosmétique, apte à former in-situ une micro-émulsion avec le liquide biologique de l'organisme ; l'invention concerne plus particulièrement une composition formée d'un système vecteur d'actifs auto-micro-émulsionnable, dénommé dans  
10 le métier par l'expression anglaise "SMEDDS" (self micro emulsifying drug delivery system) ; ces systèmes présentent la propriété de s'émulsionner dans l'eau à la température du corps humain.

Cette composition est destinée d'une part à véhiculer un ou  
15 plusieurs actifs, solubles ou peu solubles, et d'autre part à former avec le liquide biologique de l'organisme humain une micro-émulsion, sachant qu'un ou des actifs en solution dans une micro-émulsion présente une meilleure biodisponibilité.

20 **Techniques antérieures**

Comme on le sait, une micro-émulsion est une solution homogène, fluide et stable, composée de quatre constituants majeurs respectivement une phase hydrophile, une phase lipophile, au moins un agent tensioactif (TA) et au moins un agent cotensioactif (CoTA).

25

Les micro-émulsions ont été largement étudiées pour la récupération du pétrole. Il n'y a donc pas lieu de les décrire ici en détail.

30

Un agent tensioactif est un composé chimique possédant deux groupements, le premier polaire ou ionique, qui présente une grande affinité pour l'eau, le second qui contient une chaîne aliphatique plus ou moins longue et est hydrophobe ; ces composés chimiques à caractère hydrophile prononcé, sont destinés à provoquer la formation de micelles en solution aqueuse ou huileuse.

Un agent cotensioactif dénommé également parfois "agent cosurfactif", est également un composé chimique, mais à caractère hydrophobe, destiné à provoquer la solubilisation mutuelle des phases aqueuses et huileuses dans une micro-émulsion.

L'invention vise donc à augmenter la biodisponibilité des principes actifs difficilement solubles, par leur solubilisation au sein d'une micro-émulsion.

Dans le document EP-A-0 334777, le Demandeur a montré la possibilité d'utiliser des micro-émulsions dans l'industrie pharmaceutique. Dans le document WO 93/12766, le Demandeur a décrit des compositions particulières à usage pharmaceutique, sous forme de micro-émulsions destinées à être conditionnées sous forme de suppositoires, dans lesquelles la phase hydrophile est apportée par le liquide rectal. Cette réalisation donne d'excellents résultats pour des suppositoires, mais ne peut convenir pour des compositions destinées à être ingérées per-os, car la quantité de liquide biologique dans l'estomac ou l'intestin est beaucoup plus importante que dans le rectum (plusieurs décilitres). Or les conditions d'existence des micro-émulsions telles que celles décrites dans le document WO 93/12766 nécessitent un très faible pourcentage d'eau (quelques millilitres).

Dans le document EP-A-0 152 294, on a décrit un système du type en question, constitué d'une phase lipophile formée d'alcool oléïque et/ou d'esters polaires d'alcools en C2-C4 avec des acides gras en C8-C12, et en tant qu'agent tensio-actif, de la glycérine éthoxylée, le mélange contenant  
5 de 35 à 85% en poids d'eau. Ces formulations contiennent de l'eau en proportion appréciable, ce qui exclut la forme de présentation en gélules. En revanche, les compositions contenant de l'eau forment une macro-émulsion in situ et non pas une micro-émulsion, ce qui diminue fortement la biodisponibilité.

10

Dans le document WO 93/23083, publié après la date de priorité de la présente demande, on a décrit un système dans lequel la phase hydrophile anhydre est constituée par un glycéride polyglycolisé à chaînes courtes en C8-C10. Ce système n'améliore pas de façon significative la  
15 diffusion membranaire des principes actifs. Il ne permet pas de véhiculer des principes actifs hydrophiles et n'autorise pas la formation d'émulsion, et a fortiori de micro-émulsion in situ, ce qui ne facilite pas la biodisponibilité.

20

Les industries pharmaceutique et cosmétique demandent de plus en plus des compositions exemptes de phase aqueuse, afin de faciliter leur conditionnement, sous forme de gélules, de comprimés, d'emplâtres. Les compositions connues à ce jour pour la fabrication des gélules, notamment celles décrites dans les documents ci-dessus, ne peuvent  
25 convenir, car la présence de l'eau contenue dans ces mélanges est incompatible avec la technique de la gélule.

L'invention résout ces problèmes. Elle vise une composition administrable par voie orale, notamment à usage pharmaceutique ou  
30 cosmétique comprenant une phase lipophile, au moins un agent tensioactif, et au moins un agent cotensioactif qui en mélange et en

présence du liquide physiologique, forment une micro-émulsion facilitant la dissolution in situ et améliorant la biodisponibilité des principes actifs.

5     **Exposé de l'invention**

Cette composition administrable par voie orale, apte à former une micro-émulsion, comprenant au moins :

- . un actif,
- . une phase lipophile constituée par un mélange de glycérides et
- 10     d'esters d'acides gras,
- . un agent tensioactif (TA),
- . un agent cotensioactif (CoTA),
- . une phase hydrophile,

se caractérise :

- 15     - en ce que la phase lipophile est constituée par un mélange de glycérides polyglycolysés en C<sub>8</sub> à C<sub>18</sub>, présentant une balance hydrophile-lipophile (HLB) inférieure à 16, cette phase lipophile représentant de 1 à 75 % du poids total de la composition ;
- 20     - en ce que l'agent tensioactif (TA) est choisi dans le groupe comprenant les glycérides polyglycolysés saturés en C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> et les esters oléiques du polyglycérol, cet agent tensioactif présentant également une HLB inférieure à 16 ;
- 25     - en ce que l'agent cotensioactif (CoTA) est choisi dans le groupe comprenant les esters lauriques du propylène glycol, les esters oléiques du polyglycérol et l'éthyl diglycol ;
- 30     - en ce que le rapport TA/CoTA est compris entre 0,5 et 6 ;
- et en ce que la phase hydrophile de la micro-émulsion finale est apportée après ingestion par le liquide physiologique du milieu digestif.

En d'autres termes, l'invention consiste à avoir sélectionné une phase lipophile particulière qui, combinée avec des agents tensioactifs et des agents cotensioactifs spécifiques, forme une micro-émulsion en présence du liquide physiologique de l'estomac et de l'intestin de l'organisme humain ou animal. De la sorte, il n'est pas nécessaire d'apporter une phase hydrophile extérieure pour réaliser cette micro-émulsion. Cette composition améliore la biodisponibilité des principes actifs au sein de l'organisme. La composition selon l'invention peut ainsi être efficacement administrée par voie orale.

10

De manière surprenante, l'utilisation de phase lipophile à longueur de chaînes importante permet d'améliorer de façon significative la diffusion membranaire et le passage des principes actifs dans le sang.

15

Dans la description et dans les revendications:

- par "glycérides polyglycolysés", on désigne un mélange de mono-, di- et triglycérides et de mono- et di-esters de polyéthylène-glycol (PEG), de poids moléculaire compris de préférence entre 200 et 600, éventuellement de glycérol et de PEG libres, dont on règle la valeur HLB par la longueur de la chaîne du PEG et dont on règle le point de fusion par la longueur des chaînes des acides gras, du PEG et du degré de saturation des chaînes grasses, donc de l'huile de départ;

20

- par "acide gras en C8 à C18" que l'on écrit aussi C8-C18, on désigne des mélanges, en proportions significatives et variables des acides caprylique (C8), caprique (C10), laurique (C12), myristique (C14), palmitique (C16) et stéarique (C18), lorsque ces acides sont saturés et des acides insaturés correspondants en C8-C18. Les proportions de ces acides gras peuvent varier en fonction des huiles de départ.

25

30

Avantageusement, en pratique :

5       - les glycérides polyglycolysés de la phase lipophile sont saturés, ce qui permet de réaliser des mélanges solides à température ambiante et liquide à température du corps humain ; ce mélange présente une HLB inférieure  
10       16, de préférence comprise entre 9 et 15, avantageusement voisine de 14, du type de celui commercialisé par le Demandeur sous la marque déposée "GELUCIRE 44/14" ; en effet, si la valeur HLB est supérieure à 16, le mélange devient trop hydrophile, ce qui ne favorise pas la micro-émulsion. On a observé que l'on obtient les meilleurs résultats lorsque la  
15       valeur de HLB voisine de 14 car on peut former des micro-émulsions dans une zone la plus large.

15       - dans une variante, on utilise un mélange de glycérides polyglycolysés insaturés en C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>, de HLB égale à 6 et liquide à température ambiante, tel que celui commercialisé par le Demandeur sous la marque déposée "LABRAFIL WL 2609 BS" ;

20       - la phase lipophile représente de 1 à 75 % du poids de la composition et de préférence entre 10 à 75 % du poids de la composition ; on a observé qu'hors de ces limites, on ne peut former de micro-émulsion largement diluable ;

20       - l'agent tensioactif (TA) est formé de glycérides polyglycolysés en C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>, de HLB inférieure à 16, de préférence comprise entre 5 et 14, tel que ceux commercialisés par le Demandeur sous les marques déposées "LABRAFAC CM 10", "LABRAFAC HYDROPHILE" ou "LABRASOL" ;

25       - dans une variante, l'agent tensioactif (TA) est constitué par des esters oléiques du polyglycérol, de HLB égale à 10, du type de celui commercialisé par le Demandeur sous la marque déposée "PLUROL OLEIQUE" ;

30       - l'agent cotensioactif (CoTA) est un éthyl diglycol (encore dénommé éther monoéthylique du diéthylène glycol), tel que celui commercialisé par le Demandeur sous la marque déposée "TRANSCUTOL" ;



- dans une variante, l'agent cotensioactif (CoTA) est constitué d'esters lauriques de propylène glycol du type de celui commercialisé par le Demandeur sous la marque déposée "LAUROGLYCOL" ;

5       - dans une autre variante, l'agent cotensioactif (CoTA) est constitué par des esters oléiques du polyglycérol, du type de celui commercialisé par le Demandeur sous la marque déposée "PLUROL OLEIQUE" ;

10       - le rapport TA/CoTA est compris entre 0,5 et 6, de préférence entre 1 et 2. Au dessus de 6 et en dessous de 0,5, la composition ne donne pas de micro-émulsion fortement diluable.

15       Un des principaux intérêts de l'invention est que, quelle que soit la quantité d'eau apportée par le liquide physiologique gastrique ou intestinal de l'organisme humain ou animal (de l'ordre de quelques décilitres), le mélange formé de cette quantité d'eau et de la composition formera une micro-émulsion, favorable à la solubilité du principe actif, qui augmente la biodisponibilité et ce malgré la proportion appréciable de ce liquide physiologique.

20       Il a donc fallu déterminer les zones d'existence des micro-émulsions en question. Pour cela, on a tracé des diagrammes pseudo-ternaires, en conservant un rapport tensioactif TA/cotensioactif CoTA de 1. On a réalisé des mélanges phase lipophile + TA + CoTA en différentes proportions. Sur chacun de ces mélanges, on a ensuite ajouté goutte à  
25       goutte la phase hydrophile jusqu'à obtention d'une solution limpide. Cette quantité ajoutée correspond au pourcentage minimum de la phase hydrophile nécessaire pour entrer dans la zone micro-émulsionnée. C'est le pourcentage dit d'entrée. On continue alors à ajouter la phase hydrophile, jusqu'à l'apparition d'un trouble. La quantité ajoutée  
30       correspond alors au pourcentage dit de sortie.

Cette méthode de construction des diagrammes pseudo-ternaires est appelée "méthode de titration". Le domaine d'existence de la micro-émulsion, solution claire et limpide, est compris entre deux domaines d'existence d'une émulsion, dispersion à l'aspect laiteux.

5

Si le plus généralement la coposition initiale destinée à être ingérée ne contient pas d'eau, il est utile toutefois pour certaines utilisations que cette composition contienne de l'eau sous réserve néanmoins que celle-ci ne participe pas initialement à la formation de la micro-émulsion finale.

10

En effet, lorsque la composition se présente sous forme liquide, donc hygroscopique par nature, et destinée à être conditionnée sous forme de gélules, la présence d'eau en faible proportion peut être utile pour équilibrer la reprise d'eau contenue dans la tunique d'encapsulage. On conçoit aisément que cette eau ne participe pas à la formation de la micro-émulsion finale, mais tout simplement permet la stabilité de la gélule et évité qu'elle ne devienne cassante.

15

Les figures 1 et 2 représentent les diagrammes pseudo-ternaires de deux compositions préférées de l'invention.

20

Dans les deux cas, le mélange tensioactif (TA)-cotensioactif (CoTA) est le même. Seule la phase lipophile diffère. Sur les deux diagrammes, il apparaît clairement que la zone d'existence de la micro-émulsion est très large et correspond à un pourcentage de phase hydrophile important (de 0 à 60 % sur la figure 1, de 0 à 70 % sur la figure 2).

25

Par conséquent, la micro-émulsion pourra se former, même au sein de l'appareil digestif, où la quantité de liquide biologique est importante (de l'ordre de quelques décilitres).

30

Les exemples qui suivent permettent de visualiser des compositions préférées de l'invention. Il va de soi que le pourcentage en principes actifs est fonction de la posologie du principe actif administré.

5 Dans tous les exemples, le complément en poids à 100 % de la composition est précisément représenté par un principe actif anti-inflammatoire, à savoir l'indométacine dans les exemples 1 à 8, 11 et 12, l'hydrocortisone à l'exemple 9 et le diclofénac de sodium à l'exemple 10.

## 10 Manières de réaliser l'invention

### Exemple 1 :

15 Comme phase lipophile, on utilise un mélange de glycérides polyglycolysés saturés en C8-C18 présentant un point de fusion de 48°C et une HLB de 9, commercialisé par le Demandeur sous la dénomination "GELUCIRE 48/09". Cette phase représente 73,7 % du poids total de la composition finale.

20 Le mélange tensioactif (TA)-cotensioactif (CoTA) est constitué d'un mélange de glycérides polyglycolysés en C8-C10 (TA), de HLB égale à 10, commercialisé par le Demandeur sous la dénomination "LABRAFAC CM 10", et d'esters lauriques de propylène glycol (CoTA) du type de celui commercialisé par le Demandeur sous la dénomination "LAUROGLYCOL". Ce mélange représente 18,5 % du poids de la  
25 composition et le rapport TA/CoTA est égal à 0,5.

La composition obtenue est solide à température ambiante, et devient liquide à 37°C. Elle présente de nombreux avantages par rapport aux formulations classiques utilisées avec le même principe actif. On peut  
30 noter un excellent pouvoir de solubilisation du principe actif dans le

milieu digestif, une bonne biodisponibilité, bien que ce principe actif soit lipophile.

5 Les tests de dissolution in vitro dans un milieu gastrique à pH 1,2 ,  
ont montré qu'avec cette formulation, on arrive à un pourcentage de  
48 % du principe actif dissous au bout d'une heure. A titre de  
comparaison, lorsque l'on teste le principe actif pur (indométacine), en  
une heure, on ne dissout au mieux que 5 % de ce principe actif ; et  
10 toujours à titre de comparaison, avec des gélules de ce principe actif  
actuellement commercialisées, on obtient au bout d'une heure seulement  
4,7 % de principe actif dissous.

On ne pouvait pas prévoir que la composition selon l'invention  
permette d'améliorer d'autant (près de dix fois) la dissolution des  
15 principes actifs.

#### Exemple 2 :

Comme phase lipophile, on utilise un mélange de glycérides  
polyglycolysés saturés en C8-C18 présentant un point de fusion de 44°C et  
20 une HLB de 14, commercialisé par le Demandeur sous la dénomination  
"GELUCIRE 44/14" : ce mélange représente 52,5 % du poids total de la  
composition finale.

Pour le mélange tensio actif + cotensioactif, on utilise les mêmes  
25 composants qu'à l'exemple 1 : ce mélange TA+CoTA représente cette fois  
35 % du poids de la composition, et le rapport TA/CoTA est égal à 0,5.

On observe les mêmes propriétés qu'à l'exemple 1.

**Exemple 3 :**

On utilise la même phase lipophile et en même proportion qu'à l'exemple 2.

5 Le mélange tensioactif + cotensioactif est constitué du même tensioactif qu'aux exemples 1 et 2 associé à un cotensioactif constitué par l'éthyl diglycol, commercialisé par le Demandeur sous la dénomination "TRANSCUTOL" ; ce mélange TA+CoTA représente 35 % du poids total de la composition finale et le rapport TA/CoTA est égal à 0,5.

10 **Exemple 4 :**

On utilise la même phase lipophile qu'à l'exemple 2. Cette phase lipophile représente 73,7 % du poids total de la composition finale.

15 On utilise le même mélange TA+CoTA qu'à l'exemple 2 ; ce mélange représente 18,5 % du poids de la composition finale, le rapport TA/CoTA est égal à 0,5.

**Exemple 5 :**

20 On utilise la même phase lipophile et en même proportion qu'à l'exemple 2.

Le mélange tensioactif + cotensioactif est constitué d'un mélange d'esters oléiques du polyglycérol, de HLB égale à 10, commercialisé par le Demandeur sous la dénomination "PLUROL OLEIQUE" pour le tensioactif, l'agent cotensioactif étant le même qu'à l'exemple 3, ce  
25 mélange représentant 35 % du poids de la composition, le rapport TA/CoTA étant égal à 1.

Cet exemple est illustré par le diagramme pseudo-ternaire de la figure 1, dans lequel la référence L désigne la phase lipophile et la référence H la phase hydrophile. La zone d'existence de la micro-émulsion est très large et correspond à un pourcentage d'eau élevé (entre  
30 0 et 60 %). De la sorte, la composition contenant les actifs est largement

diluable, ce qui lui confère un bon pouvoir solubilisant dans le système digestif et une bonne biodisponibilité des actifs, ce que l'on ne savait pas obtenir à ce jour.

5           **Exemple 6 :**

Comme phase lipophile, on utilise un mélange de glycérides polyglycolysés saturés en C8-C18 présentant un point de fusion de 42°C et une HLB de 12, commercialisé par le Demandeur sous la dénomination "GELUCIRE 42/12".

10           On utilise le même couple tensioactif + cotensioactif qu'à l'exemple 1, et on remplace la phase lipophile par un mélange de glycérides polyglycolysés saturés en C8-C18 présentant un point de fusion de 42°C et une HLB de 12.

15           Cet exemple est illustré par le diagramme pseudo-ternaire de la figure 2. La zone d'existence de la micro-émulsion est très large et correspond à un pourcentage d'eau élevé (entre 0 et 70 %).

**Exemple 7 :**

20           On utilise comme phase lipophile un mélange de glycérides polyglycolysés saturés en C8-C18 présentant un point de fusion de 44°C et une HLB de 14 commercialisée par le Demandeur sous la dénomination "GELUCIRE 44/14". Cette phase représente 45,2 % du poids total de la composition finale.

25           Comme agent tensio actif TA, on utilise le même mélange qu'à l'exemple 1, et ce en proportion de 3,7 % du poids total de la composition.

Comme agent cotensioactif, on utilise le même composé qu'à l'exemple 5, dénommé "PLUROL OLEIQUE", cette fois agissant en tant qu'agent cotensioactif, et ce à raison de 7,5 %.

30           Le rapport TA/CoTA est égal à 1 et le principe actif (indométacine) représente 43,5 % du total.

**Exemple 8:**

Des tests in vivo ont été conduits sur des rats avec comme principe actif l'indométacine.

5 Les proportions en poids des différents constituants de ce mélange sont:

	Tensio-actif:	LABRASOL	44,90%
	Cotensio- actif:	PLUROLLOLEIQUE	15,00%
	Phase lipophile:	LABRAFIL WL 2609 BS	39,90%
10	Principe actif:	Indométacine	0,20%

On procède premièrement à une administration orale de l'Indométacine selon la composition ci-dessus. Les résultats montrent qu'après une heure, les concentrations plasmatiques se situent entre 5 et 7  
15 microgrammes par millilitre ( $\mu\text{g/ml}$ ) , et après deux heures entre 7 et 13  $\mu\text{g/ml}$ .

Une deuxième série de tests consiste en une administration orale d'indométacine sous forme de poudre mise en suspension extemporanée. On constate qu'après une heure, les concentrations plasmatiques se  
20 situent entre 1 et 5  $\mu\text{g/ml}$  et après deux heures, entre 1 et 4  $\mu\text{g/ml}$ . La cinétique obtenue est irrégulière et varie d'un animal à l'autre.

La biodisponibilité est environ deux fois plus grande dans le cas de  
25 l'administration selon l'invention.

**Exemple 9:**

Dans cet exemple on compare les cinétiques en milieu gastrique (à pH 1,2) de la dissolution de l'hydrocortisone.

5 On utilise la même phase lipophile et le même mélange TA/CoTA qu'à l'exemple 8 mais dans les proportions suivantes:

	- Hydrocortisone	4,0%
	- Phase lipophile	19,2%
	- Tensioactif	57,6%
10	- Co-tensioactif	19,2%

On peut ainsi obtenir une cinétique de dissolution in vitro allant jusqu'à 50% en 45 minutes (mn) alors que l'hydrocortisone sous forme de poudre présente une dissolution de 10% en 45 mn.

15

**Exemple 10:**

Dans cet exemple on compare les cinétiques de dissolution in vitro en milieu gastrique (à pH 1,2) dans lequel le diclofénac de sodium sous forme de poudre est pratiquement insoluble.

20

Les proportions en poids des différents constituants de ce mélange sont:

	Tensio-actif:	LABRASOL	38,40%
	Cotensio- actif:	PLUROLLEIQUE	38,40%
25	Phase lipophile:	LABRAFIL WL 2609 BS	19,20%
	Principe actif:	diclofénac de sodium	4,00%

On peut ainsi obtenir une cinétique de dissolution allant jusqu'à 86% en 30 mn alors que le diclofénac de sodium sous forme de poudre présente une cinétique de dissolution de 1% dans le même temps.

30



**Exemple 11:**

Dans cet exemple, on compare les cinétiques de dissolution in vitro en milieu gastrique (à pH=1,2) dans lequel l'indométacine seule a une cinétique de dissolution inférieure à 5% dans le même milieu.

5

Les proportions en poids des différents constituants de ce mélange sont:

	Tensio-actif:	LABRASOL	57,60%
	Cotensio- actif:	PLUROLLOLEIQUE	19,20%
10	Phase lipophile:	LABRAFIL WL 2609 BS	19,20%
	Principe actif:	Indométacine	4,00%

On obtient une cinétique de dissolution de 57,1% en 30 mn.

15 **Exemple 12:**

Dans cet exemple, on utilise les mêmes composants que dans l'exemple précédent avec proportions différentes, à savoir:

	Tensio-actif:	LABRASOL	43,40%
20	Cotensio- actif:	PLUROLLOLEIQUE	14,40%
	Phase lipophile:	LABRAFIL WL 2609 BS	38,40%
	Principe actif:	Indométacine	4,00%

On obtient une cinétique de dissolution de 90% en 30 mn. On observe qu'une augmentation de la phase lipophile améliore la dissolution dans des proportions significatives.

25  
30

Les compositions conformes à l'invention présentent de nombreux avantages par rapport à celles déjà connues. On peut citer l'absence de phase aqueuse, qui facilite le conditionnement de ces compositions pharmaceutiques, en particulier sous forme de gélules, de capsules molles, de comprimés ou d'emplâtres.

L'invention peut donc ainsi être administrée par voie orale.

Il s'avère donc que l'invention permet d'élargir le choix à la fois du conditionnement et de l'administration de compositions à usage pharmaceutique ou cosmétique. En conséquence, l'exploitation industrielle des compositions conformes à l'invention sera facilitée et pourra être envisagée avec succès.

15

20

25

30

### REVENDICATIONS

1/ Composition à usage pharmaceutique ou cosmétique, apte à former une micro-émulsion, comprenant au moins :

- 5           . un actif,
- . une phase lipophile constituée par un mélange de glycérides et d'esters d'acides gras,
- . un agent tensioactif (TA),
- . un agent cotensioactif (CoTA),
- 10          . une phase hydrophile,

caractérisée :

- en ce que la phase lipophile est constituée par un mélange de glycérides polyglycolysés en C<sub>8</sub> à C<sub>18</sub>, présentant une balance hydrophile-lipophile (HLB) inférieure à 16, cette phase lipophile
- 15           représentant de 1 à 75 % du poids total de la composition;
- en ce que l'agent tensioactif (TA) est choisi dans le groupe comprenant les glycérides polyglycolysés saturés en C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> et les esters oléiques du polyglycérol, cet agent tensioactif présentant également une HLB inférieure à 16 ;
- 20           -
- en ce que l'agent cotensioactif (CoTA) est choisi dans le groupe comprenant les esters lauriques du propylène glycol, les esters oléiques du polyglycérol et l'éthyl diglycol ;
- en ce que le rapport TA/CoTA est compris entre 0,5 et 6 ;
- 25           -
- et en ce que la phase hydrophile de la micro-émulsion finale est apportée après ingestion par le liquide physiologique du milieu digestif.

2/ Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que les glycérides polyglycolysés de la phase lipophile sont saturés et donnent une

30           composition solide à température ambiante.

3/ Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que les glycérides polyglycolysés de la phase lipophile sont insaturés et donnent une composition liquide à température ambiante.

5           4/ Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le mélange de glycérides polyglycolysés présente une HLB voisine de 14.

10           5/ Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que le mélange de glycérides polyglycolysé présente une HLB égale à 6 et est liquide à température ambiante.

15           6/ Composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la phase lipophile représente de 50 à 75 % du poids de la composition.

20           7/ Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que l'agent tensioactif (TA) est constitué par des esters oléiques du polyglycérol, de HLB égale à 10.

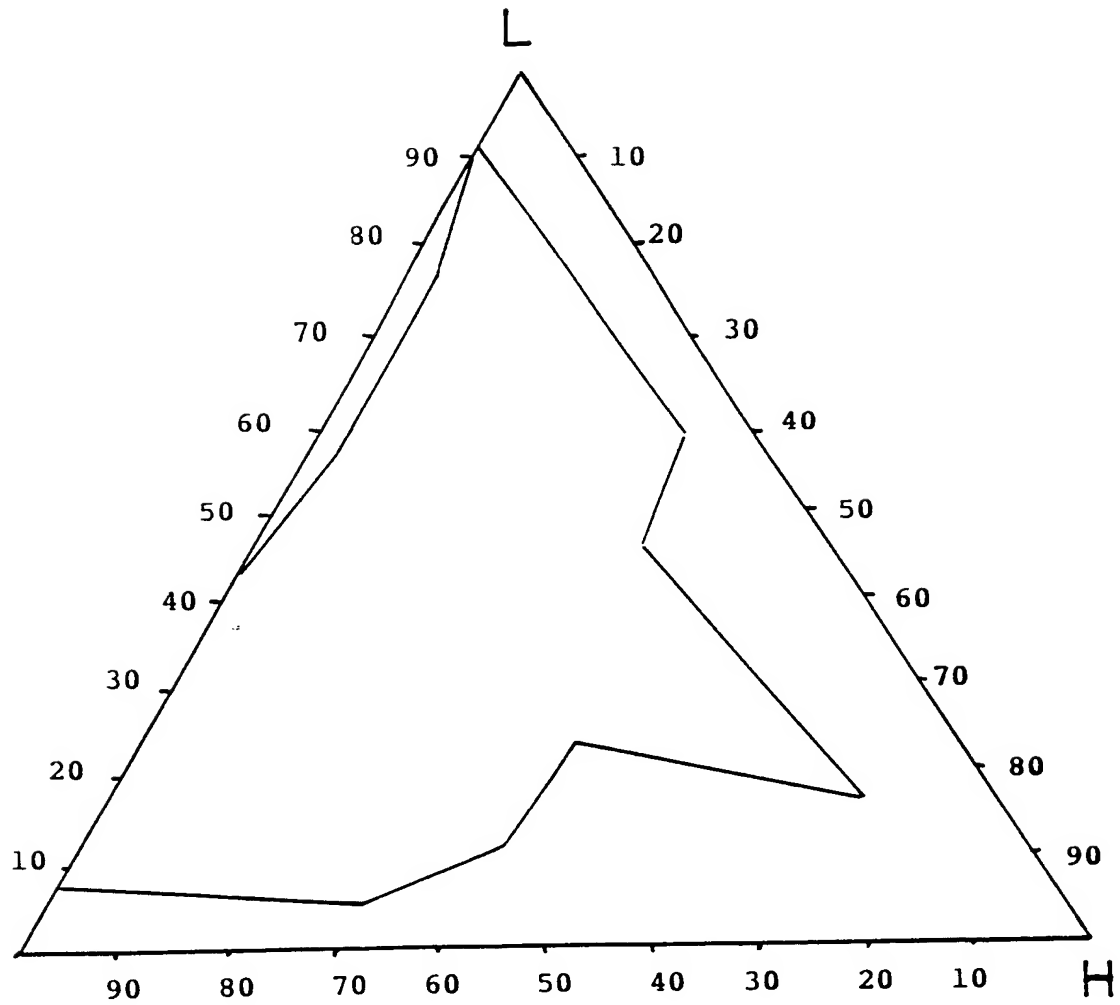
25           8/ Composition selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que le rapport TA/CoTA est compris entre 1 et 2.

30

30



2/2



$$TA/C_{oTA} = 0,5$$

FIG.2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter national Application No  
PCT/FR 94/01137

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K9/107

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 152 945 (MÜLLER, BERND WILLY WERNER) 28 August 1985 see the whole document ---	1-6,8
P,X	WO,A,93 23083 (AGOURON PHARMACEUTICALS INC.) 25 November 1993 see claims 1,3,8,9,19,20 see page 6, paragraph 3 see page 7, paragraph 2 see page 8, paragraph 2 see page 10, paragraph 3 -----	1-6,8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 November 1994

Date of mailing of the international search report

07.12.94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/FR 94/01137

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0152945	28-08-85	DE-A- 3406497	05-09-85
		DE-A- 3586598	15-10-92
		JP-A- 60208927	21-10-85
		US-A- 4719239	12-01-88
-----			
WO-A-9323083	25-11-93	US-A- 5314685	24-05-94
		AU-B- 4282893	13-12-93
-----			



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der. : Internationale No

PCT/FR 94/01137

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 6 A61K9/107

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP,A,0 152 945 (MÜLLER, BERND WILLY WERNER) 28 Août 1985 voir le document en entier ----	1-6,8
P,X	WO,A,93 23083 (AGOURON PHARMACEUTICALS INC.) 25 Novembre 1993 voir revendications 1,3,8,9,19,20 voir page 6, alinéa 3 voir page 7, alinéa 2 voir page 8, alinéa 2 voir page 10, alinéa 3 -----	1-6,8

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

22 Novembre 1994

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

0 7. 12. 94

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Ventura Amat, A

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem : Internationale No

**PCT/FR 94/01137**

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0152945	28-08-85	DE-A- 3406497	05-09-85
		DE-A- 3586598	15-10-92
		JP-A- 60208927	21-10-85
		US-A- 4719239	12-01-88
-----			
WO-A-9323083	25-11-93	US-A- 5314685	24-05-94
		AU-B- 4282893	13-12-93
-----			